






**Cosmetic or pharmaceutical compositions**

**Patent number:** DE69523356T  
**Publication date:** 2002-07-11  
**Inventor:** DUBOIS JEAN-LUC (FR)  
**Applicant:** AVENTIS PHARMA SA (FR)  
**Classification:**  
- **International:** **A61K8/14; A61K8/49; A61K9/127; A61Q19/00;**  
**A61K8/14; A61K8/30; A61K9/127; A61Q19/00; (IPC1-**  
**7): A61K7/00; A61K9/127**  
- **European:** **A61K8/14; A61K8/49F1; A61K9/127; A61K9/127P;**  
**A61Q19/00**  
**Application number:** DE19956023356T 19950215  
**Priority number(s):** FR19940001755 19940216

**Also published as:**

 EP0671156 (A1)  
 US6162444 (A1)  
 JP7309754 (A)  
 FR2716110 (A1)  
 EP0671156 (B1)

more &gt;&gt;

**Report a data error here**

Abstract not available for DE69523356T

Abstract of corresponding document: **US6162444**

A cosmetic or pharmaceutical composition containing a dermatologically effective amount of at least one liposome containing a compound of the formula

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

**BEST AVAILABLE COPY**



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ Übersetzung der  
europäischen Patentschrift

⑨7 EP 0 671 156 B 1

⑩ DE 695 23 356 T 2

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 61 K 7/00**  
A 61 K 9/127

- ②1 Deutsches Aktenzeichen: 695 23 356.4  
⑨6 Europäisches Aktenzeichen: 95 400 322.4  
⑨6 Europäischer Anmeldetag: 15. 2. 1995  
⑨7 Erstveröffentlichung durch das EPA: 13. 9. 1995  
⑨7 Veröffentlichungstag  
der Patenterteilung beim EPA: 24. 10. 2001  
④7 Veröffentlichungstag im Patentblatt: 11. 7. 2002

DE 695 23 356 T 2

- ③0 Unionspriorität:  
9401755 16. 02. 1994 FR
- ⑦3 Patentinhaber:  
Aventis Pharma S.A., Antony, FR
- ⑦4 Vertreter:  
Zumstein & Klingseisen, 80331 München
- ⑧4 Benannte Vertragsstaaten:  
AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LI, LU, NL,  
PT, SE

- ⑦2 Erfinder:  
Dubois, Jean-Luc, F-75019 Paris, FR

- ⑤4 Verfahren zur Herstellung von Liposomen enthaltenden kosmetischen oder pharmazeutischen  
Zusammensetzungen

Anmerkung: Innerhalb von neun Monaten nach der Bekanntmachung des Hinweises auf die Erteilung des europäischen Patents kann jedermann beim Europäischen Patentamt gegen das erteilte europäische Patent Einspruch einlegen. Der Einspruch ist schriftlich einzureichen und zu begründen. Er gilt erst als eingelegt, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

Die Übersetzung ist gemäß Artikel II § 3 Abs. 1 IntPatÜG 1991 vom Patentinhaber eingereicht worden. Sie wurde vom Deutschen Patent- und Markenamt inhaltlich nicht geprüft.

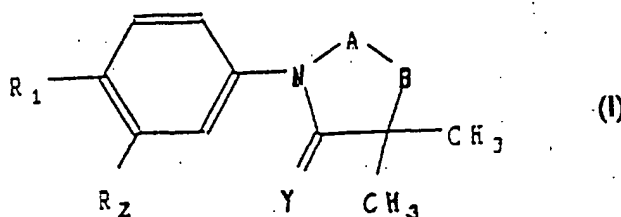
DE 695 23 356 T 2

Die Erfindung betrifft die Herstellung von kosmetischen und pharmazeutischen, insbesondere dermatologischen Zusammensetzungen, die Liposomen umfassen, die einen Wirkstoff enthalten.

Es gibt derzeit auf dem Markt eine recht große Anzahl von kosmetischen oder pharmazeutischen Zubereitungen, die verschiedene Wirkstoffe umfassen. Desgleichen sind pharmazeutische und kosmetische Zusammensetzungen, die Vesikel vom Liposomentyp enthalten, gut bekannt, beispielsweise in den Patenten FR-A 2627385 oder durch EP-A- 342100.

Das Patent DE 4038075 beschreibt ein Verfahren zur Einkapselung von festen oder flüssigen lipophilen Wirkstoffen, um Phospholipidliposomen, die solche Wirkstoffe enthalten, zu bilden.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Liposomen umfassen, die einen Wirkstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass die Liposomen als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der Formel (I):

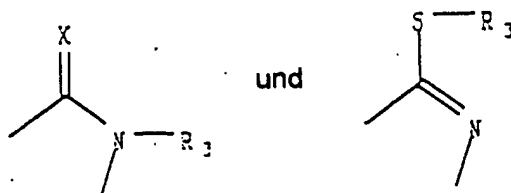


enthalten, in der:

$R_1$  einen Cyano- oder Nitrorest oder ein Halogenatom darstellt,

$R_2$  einen Trifluormethylrest oder ein Halogenatom darstellt,

die -A-B-Gruppe unter den Resten



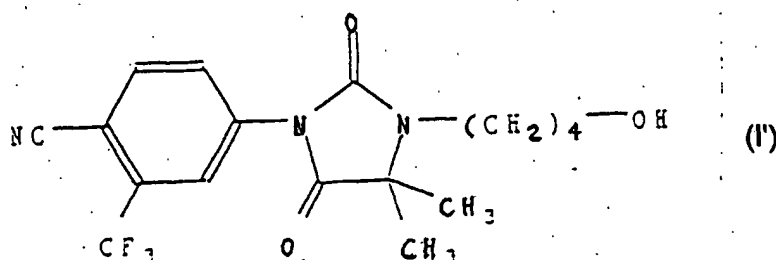
ausgewählt ist, in denen X ein Sauerstoff- oder ein Schwefelatom darstellt und R<sub>3</sub> unter den folgenden Resten ausgewählt ist:

- einem Wasserstoffatom,
  - den Resten Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Arylalkyl mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen, wobei diese Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind unter den Resten Hydroxy, Halogen, Mercapto, Cyano, Acyl oder Acyloxy mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen, Aryl, O-Aryl, O-Aralkyl, S-Aryl, in denen der Arylrest mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen gegebenenfalls substituiert ist und das Schwefelatom gegebenenfalls in Form von Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist, Carboxy in freier, Ester-, Amid- oder Salzform, Amino, Mono- oder Dialkylamino oder einem heterocyclischen Rest mit 3 bis 6 Ringgliedern, der ein oder mehrere Heteroatome, die unter den Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatomen ausgewählt sind, umfasst,
  - den Resten Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, die außerdem gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome, gegebenenfalls in Form von Sulfoxid oder Sulfon oxidiert, unterbrochen sind,
  - den Resten Aryl und Aralkyl, die außerdem gegebenenfalls mit einem Halogenatom, mit einem Rest Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy oder Trifluormethyl substituiert sind,
  - den Trialkylsilylresten, in denen der lineare oder verzweigte Alkylrest höchstens 6 Kohlenstoffatome umfasst,
  - den Acyl- oder Acyloxyresten mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen,
- Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen =NH-Rest darstellt, wobei dieses Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine wässrige Emulsion oder Suspension herstellt, die einen Wirkstoff (beispielsweise eine Verbindung der Formel (I)) und eine oder mehrere Lipidverbindungen und gegebenenfalls Zusatzstoffe, wie einen pH-Puffer, ein Antioxidationsmittel oder ein Antiseptikum umfasst, und dass man die Emulsion oder die Suspension bei einer Temperatur zwischen 40 ° und 80 °C rührt und dass man dann ein Verfahren zur Verminderung der Größe der Liposomen anwendet.

Die Wirkstoffe wurden beispielsweise in der europäischen Patentanmeldung EP-A 494819 beschrieben. Zudem stellt die europäische Patentanmeldung EP-A 0 580 459 Verbindungen dieses Typs vor.

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, wie oben definiert, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoff ein Produkt der Formel (I), wie oben definiert, verwendet, in der X ein Sauerstoffatom darstellt, Y ein Sauerstoffatom darstellt, R<sub>2</sub> ein Halogenatom oder einen Trifluormethylrest darstellt und R<sub>1</sub> einen Nitrorest, ein Halogenatom oder einen Cyanoest darstellt und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Hydroxy- oder Methoxyrest substituiert ist, darstellt.

Die vorliegende Erfindung hat ein Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, wie oben definiert, zum Gegenstand, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I'):



verwendet.

Die oben verwendeten Definitionen können die folgenden Werte haben:

Unter Alkyl mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen versteht man beispielsweise die Werte Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl, tert.-Butyl, Pentyl, Isopentyl, sek.-Pentyl, tert.-Pentyl, Neopentyl, Hexyl, Isohexyl, sek.-Hexyl, tert.-Hexyl, Heptyl, Octyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl, linear oder verzweigt.

Man bevorzugt die Alkylreste mit höchstens 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere die Reste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, tert.-Butyl, Pentyl, linear oder verzweigt, Hexyl, linear oder verzweigt.

Unter Alkenyl mit höchstens 12 und vorzugsweise 4 Kohlenstoffatomen versteht man beispielsweise die folgenden Werte:

Vinyl, Allyl, 1-Propenyl, Butenyl, Pentenyl, Hexenyl.

Unter den Alkenylwerten bevorzugt man die Werte Allyl oder Butenyl.

Unter Alkynyl mit höchstens 12 und vorzugsweise 4 Kohlenstoffatomen versteht man beispielsweise die folgenden Werte:

Ethinyl, Propargyl, Butinyl, Pentinyl oder Hexinyl.

Unter den Alkynylwerten bevorzugt man den Wert Propargyl.

Unter Aryl versteht man die carbocyclischen Arylreste, wie Phenyl oder Naphthyl, oder die heterocyclischen Aryle mit 5 oder 6 Ringgliedern, die ein oder mehrere Heteroatome umfassen, die vorzugsweise unter Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff ausgewählt sind. Unter den heterocyclischen Arylen mit 5 Ringgliedern kann man die Reste Furyl, Thienyl, Pyrrolyl, Thiazolyl, Oxazolyl, Imidazolyl, Thiadiazolyl, Pyrazolyl, Isoxazolyl anführen.

Unter den heterocyclischen Arylen mit 6 Ringgliedern kann man die Reste Pyridyl, Pyrimidinyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl anführen.

Unter den kondensierten Arylresten kann man die Reste Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Chinolinyl anführen.

Man bevorzugt den Phenylrest.

Unter Arylalkyl versteht man die Reste, die sich aus der Kombination der zuvor angeführten, gegebenenfalls substituierten Alkylreste und der ebenfalls oben angeführten, gegebenenfalls substituierten Arylreste ergeben.

Man bevorzugt die Reste Benzyl, Phenylethyl oder Triphenylmethyl.

Unter Halogen versteht man selbstverständlich die Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome.

Man bevorzugt die Fluor-, Chlor- oder Bromatome.

Als besondere Beispiele für Alkylreste, die mit einem oder mehreren Halogenen substituiert sind, kann man Monofluor-, -chlor-, -brom- oder -iodmethyl, Difluor-, Dichlor- oder Dibrommethyl, Trifluormethyl anführen.

Als besondere Beispiele für substituierte Aryl- oder Aralkylreste kann man diejenigen anführen, in denen der Phenylrest mit einem Fluoratom oder mit einem Methoxy- oder Trifluormethylrest substituiert ist.

Unter Acylrest versteht man vorzugsweise einen Rest mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen, wie den Rest Acetyl, Propionyl, Butyryl oder Benzoyl, er kann aber auch einen Rest Valeryl, Hexanoyl, Acryloyl, Crotonoyl oder Carbamoyl darstellen; man kann auch den Formylrest anführen.

Unter Acyloxyrest versteht man die Reste, in denen die Acylreste die oben angegebene Bedeutung haben, und beispielsweise die Reste Acetoxy oder Propionyloxy.

Unter Carboxy in Esterform versteht man beispielsweise die Reste, wie die Alkyloxycarbonylreste, beispielsweise Methoxycarbonyl, Ethoxycarbonyl, Propoxycarbonyl, Butyl- oder tert.-Butyloxycarbonyl, Cyclobutyloxycarbonyl, Cyclopentyloxycarbonyl oder Cyclohexyloxycarbonyl.

Man kann auch Reste anführen, die mit den leicht spaltbaren Esterresten gebildet werden, wie die Methoxymethyl-, Ethoxymethylreste; die Acyloxyalkylreste, wie Pivaloyloxymethyl, Pivaloyloxyethyl, Acetoxymethyl oder Acetoxyethyl; die Alkyloxycarbonyloxyalkylreste, wie die Reste Methoxycarbonyloxymethyl oder -ethyl, die Reste Isopropylloxycarbonyloxymethyl oder -ethyl.

Eine Liste solcher Esterreste kann beispielsweise in dem europäischen Patent EP 0 034 536 gefunden werden.

Unter Carboxy in Amidform versteht man die Reste vom Typ  $-\text{CON} \begin{matrix} \diagup \text{R}_6 \\ \diagdown \text{R}_7 \end{matrix}$ , in denen die Reste  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$ , die gleich oder verschieden sind, ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie die Reste Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl, darstellen.

Unter den Resten  $\text{-N} \begin{array}{l} \text{---} \text{R}_6 \\ \text{---} \text{R}_7 \end{array}$  bevorzugt man die Reste Amino, Mono- oder Dimethylamino.

Der Rest  $\text{N} \begin{array}{l} \text{---} \text{R}_6 \\ \text{---} \text{R}_7 \end{array}$  kann auch einen Heterocyclus darstellen, der ein zusätzliches Heteroatom umfassen kann oder nicht. Man kann die Reste Pyrrolyl, Imidazolyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Indolyl, Piperidino, Morpholino, Piperazinyl anführen. Man bevorzugt die Reste Piperidino oder Morpholino.

Unter Carboxy in Salzform versteht man die Salze, die beispielsweise mit einem Äquivalent Natrium, Kalium, Lithium, Calcium, Magnesium oder Ammonium gebildet werden. Man kann auch die Salze anführen, die mit den organischen Basen, wie Methylamin, Propylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, gebildet werden.

Man bevorzugt das Natriumsalz.

Unter Alkylaminorest versteht man die Reste Methylamino, Ethylamino, Propylamino oder lineares oder verzweigtes Butylamino. Man bevorzugt die Alkylreste mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, die Alkylreste können unter den oben angeführten Alkylresten ausgewählt sein.

Unter Dialkylaminorest versteht man beispielsweise die Reste Dimethylamino, Diethylamino, Methylethylamino. Wie zuvor, bevorzugt man die Alkylreste mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, die aus der oben angegebenen Liste ausgewählt sind.

Unter heterocyclischem Rest, der ein oder mehrere Heteroatome enthält, versteht man beispielsweise die monocyclischen, gesättigten heterocyclischen Reste, wie die Reste Oxiranyl, Oxolanyl, Dioxolanyl, Imidazolidinyl, Pyrazolidinyl, Piperidyl, Piperazinyl oder Morpholinyl.

Unter Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylresten, die gegebenenfalls durch ein Heteroatom, das unter den Schwefel-, Sauerstoff- oder Stickstoffatomen ausgewählt ist, unterbrochen sind, versteht man die Reste, die in ihrer Struktur ein oder mehrere



dieser Atome, die gleich oder verschieden sind, umfassen, wobei diese Heteroatome natürlich nicht am Ende des Rests liegen können. Man kann beispielsweise die Alkoxyalkylreste, wie Methoxymethyl, Methoxyethyl, Methoxypropyl und Methoxybutyl, oder auch die Alkoxyalkoxyalkylreste, wie Methoxyethoxymethyl, anführen.

Unter Trialkylsilylrest, in dem der Alkylrest höchstens 6 Kohlenstoffatome umfasst, versteht man beispielsweise die Reste Trimethylsilyl, Triethylsilyl, (1,1-Dimethylethyl)dimethylsilyl.

Wenn die Produkte der Formel (I) einen durch eine Säure in die Salzform überführbaren Aminorest umfassen, versteht es sich, dass diese Säuresalze ebenfalls verwendet werden können. Man kann die Salze anführen, die beispielsweise mit Salz- oder Methansulfonsäure gebildet werden.

Das Verfahren zur Herstellung der Produkte der allgemeinen Formel (I), wie oben definiert, wird von EP-A 494819 beschrieben.

Die kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, wie sie in der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, enthalten, bezogen auf das Gewicht der gesamten Zusammensetzung, vorteilhafterweise 0,001 bis etwa 20 Gew.-%, vorzugsweise 0,01 bis 10 Gew.-% des oder der Wirkstoffe der Formel (I).

Die Zusammensetzungen, die Liposomen umfassen, wie sie in der vorliegenden Erfindung hergestellt werden, können in verschiedenen Formen vorliegen, beispielsweise in Form von Gel, Creme, Milch, Balsam oder Lotion.

Der Wirkstoff ist wenigstens teilweise in Vesikel vom Liposomentyp eingebaut, insbesondere in einem Anteil von mehr als 20%, vorzugsweise in einem Anteil von mehr als 50% und speziell mehr als 90%.

In Prinzip können die Zusammensetzungen, die Liposomen enthalten, gemäß der folgenden Technik, die in FR-A 2627385 beschrieben wurde, hergestellt werden:

Die Wirkstoffe werden zuerst beispielsweise in Form einer wässrigen Lösung hergestellt, wenn sie wasserlöslich sind.

Die Vesikel der Liposomen bestehen aus einer Lipidphase, die wenigstens eine der folgenden Substanzen umfasst:

- die Phospholipide natürlichen oder synthetischen Ursprungs,
  - die Phospholipide in Verbindung mit Glyceriden,
  - die Phospholipide in Verbindung mit Glycolipiden,
  - die Cerebroside,
  - die Sphingolipide,
  - die Kepheline,
  - die Phosphoaminolipide,
  - die Cerebroglucoside,
  - die Ganglioside,
- gegebenenfalls kombiniert mit natürlichem oder synthetischem Cholesterin.

Diese Lipidphase wird in einem flüchtigen Lösungsmittel gelöst, das je nach dem Typ von gewählter Substanz variiert, beispielsweise ein organisches Lösungsmittel, wie Chloroform oder Methanol.

Die erhaltene Lipidlösung wird in einen Kolben gegeben, dann unter vermindertem Druck in einem Rotationsverdampfer bis zur Bildung eines Films auf den Wänden des Kolbens eingedampft.

Dann fügt man unter konstantem Rühren die wässrige Lösung der Wirkstoffe, die eingekapselt werden sollen, hinzu und erhält so eine Suspension, die dann Ultraschall unterzogen wird.

Man erhält so eine Suspension von Vesikeln vom Liposomtyp, die wenigstens teilweise die Wirkstoffe in wässriger Lösung einbauen.

Die so durchgeführte Einkapselung der Wirkstoffe bringt eine Optimierung ihrer kosmetisch-dynamischen Wirksamkeit mit sich.

Die örtliche Anwendung eines in Liposomen eingekapselten Wirkstoffs ermöglicht es, den Wirkstoff in den Talgdrüsen zu konzentrieren, eine höhere und dauerhaftere Konzentration in der Epidermis und in der Lederhaut in vivo als diejenige zu erhalten, die mit den klassischen örtlichen Anwendungen erhalten wird, und schließlich den systemischen Effekt zu begrenzen, indem man den Übertritt des Wirkstoffs in den Blutkreislauf minimiert; die Nebenwirkungen der Produkte sind deshalb abgeschwächt.

Das Eindringen des Wirkstoffs durch die Haut hängt folglich vom Wirkstoff und der Art der Herstellung der Liposomen ab.

Die Herstellung der Zusammensetzungen, die Liposomen enthalten, die in einem flüchtigen Lösungsmittel gelöste Lipidphase verwendet, hat Nachteile, weil man immer Lösungsmittelspuren in der fertigen Zusammensetzung finden kann.

Die Erfindung hat auch ein Verfahren zur Herstellung der Liposomen zum Gegenstand, das keine organischen Lösungsmittel verwendet und das zu zufriedenstellenden Ergebnissen bezüglich des Eindringens des Wirkstoffs durch die Haut führt.

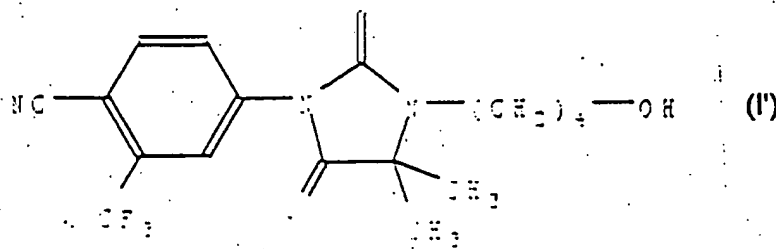
Die Erfindung betrifft folglich ein Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen oder kosmetischen Zusammensetzung, die Liposomen umfasst, dadurch gekennzeichnet, dass man eine wässrige Emulsion oder Suspension herstellt, die einen Wirkstoff (beispielsweise eine Verbindung der Formel (I)) und eine oder mehrere Lipidverbindungen und gegebenenfalls Zusatzstoffe, wie einen pH-Puffer, ein Antioxidationsmittel oder ein Antiseptikum umfasst, und dass man die Emulsion oder die Suspension bei einer Temperatur zwischen 40 ° und 80 °C, vorzugsweise zwischen 40 ° und 75 °C, speziell zwischen 60 ° und 70 °C rührt und dass man dann ein Verfahren zur Verminderung der Größe der Liposomen anwendet. Vorzugsweise stellt man eine feste Dispersion, die den Wirkstoff, ein oder mehrere Lipidverbindungen und gegebenenfalls Zusatzstoffe umfasst, in der Hitze her und man dispergiert diese feste Dispersion in Wasser. Dieses Verfahren wird ohne Verwendung von organischen Lösungsmitteln durchgeführt.

Die Erfindung hat folglich besonders ein Verfahren, wie oben definiert, zum Gegenstand, dadurch gekennzeichnet, dass man zuerst ein Gemisch der Lipidbestandteile, das ein oder mehrere Wirkstoffe, die Phospholipide und die Konservierungsmittel umfasst, herstellt, welches man dann bis zum Schmelzen auf eine Temperatur zwischen 40 ° und 80 °C erhitzt, dann dadurch, dass man unter Rühren das so erhaltene Gemisch und die hydrophilen Verbindungen, die den pH-Puffer, ein oder mehrere Antiseptika umfassen, zusammenbringt, um die Lösung der

Liposomen zu erhalten, die man einem Verfahren zur Verminderung der Größe unterzieht.

Die Originalität der Erfindung ergibt sich auch dadurch, dass der Wirkstoff einen niedrigen Schmelzpunkt  $\approx 100\text{ }^{\circ}\text{C}$  aufweist und dass dieser Wirkstoff in dem Phospholipid oder dem Gemisch von Phospholipiden bei niedriger Temperatur (beispielsweise zwischen  $50\text{ }^{\circ}$  und  $70\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) gelöst oder löslich ist. Zudem minimiert diese niedrige Temperatur die Oxidation oder den Abbau der Phospholipide und entspricht der optimalen Temperatur zum Emulgieren der Phospholipide in Wasser oder in pH-Puffer.

Das erfindungsgemäße Verfahren kann mit verschiedenen Wirkstoffen durchgeführt werden, aber vorzugsweise verwendet man als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I), wie oben definiert, und ganz besonders die Verbindung der Formel (I'):



Man erhält sehr interessante Zusammensetzungen, indem man das beschriebene Verfahren anwendet.

Als Lipidverbindung verwendet man vorzugsweise ein natürliches, halbsynthetisches oder synthetisches Phospholipid, beispielsweise das Lipoid E 100.35, das Lipoid EPC 3 oder das hydrierte oder nicht hydrierte Lipoid SPC 3 (die von der Société Diététique Française de Formulation et de Fabrication, 24, Avenue Hoche, 75008 Paris, Frankreich verkauft werden). Die drei Produkte besitzen ein Molekulargewicht zwischen 777 und 790, eine Übergangstemperatur zwischen  $45\text{ }^{\circ}$  und  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  und bestehen zu mehr als 90% aus Phosphatidylcholin aus Ei oder aus Phosphatidylcholin aus Soja.

Als pH-Puffer kann man beispielsweise einen Phosphatpuffer (pH 7) verwenden.

Als Antioxidationsmittel kann  $\alpha$ -Tocopherolacetat oder  $\alpha$ -Tocopherol verwendet werden (beispielsweise in einer Konzentration zwischen 0,1 und 5%, vorzugsweise zwischen 0,5 und 2% des Gewichts der Lipidverbindungen).

Als Antiseptikum verwendet man Verbindungen, die im Allgemeinen bekannt sind, wie beispielsweise die Propyl-, Ethyl- oder Methyl-parahydroxybenzoate in einer Konzentration von 0,01 bis 0,5% und vorzugsweise zwischen 0,05 und 0,1%, oder auch Bronopol in der Konzentration von 0,1%.

Für die Herstellung von Medikamenten kann man den beschriebenen Zusammensetzungen auch weitere Zusatzstoffe hinzufügen. Beispielsweise wird für die Herstellung des Gels Carboxymethylcellulose (Blanose®) oder ein anderes herkömmlicherweise verwendetes Geliemittel langsam der Liposomensuspension unter Rühren bei Raumtemperatur zugesetzt. Es wurden Gele mit 0,5%, 0,75%, 1% und 1,25% Blanose® hergestellt.

Gemäß dem beschriebenen Verfahren verwendet man normalerweise ein Molverhältnis Phospholipid/Wirkstoff zwischen 1,0 und 20,0, aber vorzugsweise zwischen 5,5 und 15,0, speziell zwischen 8 und 12 für die Verbindung der Formel (I') als Wirkstoff.

Der Prozentsatz der Einkapselung des Wirkstoffs wächst normalerweise mit dem Molverhältnis Lipid/Wirkstoff.

Die Konzentration an Wirkstoff in der wässrigen Suspension hängt von der Konzentration an Phospholipiden ab. Normalerweise verwendet man eine Konzentration von mehr als 10 mmol Phospholipide pro Liter wässrige Phase, vorzugsweise zwischen 30 und 400 mmol/l, speziell zwischen 60 und 300 mmol/l.

Im Prinzip sind die verschiedenen Verfahren zur Verminderung der Größe für die Liposomen anwendbar. Vorzugsweise verwendet man einen Mikrofluidisierer® (siehe S. Vemuri et al., "Large-scale Production of Liposomes by a Micro-fluidizer", Drug Develop. Ind. Pharm.; 1990; 16,15; 2243-2256). In der Wechselwirkungs-

kammer des Mikrofluidisierers prallen zwei Ströme der Liposomensuspension unter starkem Druck und mit hoher Geschwindigkeit aufeinander. Daraus ergibt sich eine Verminderung der Vesikelgröße.

Die Temperatur beim Schmelzen, beim Emulgieren und beim Durchgang durch den Mikrofluidisierer muss normalerweise höher als die Übergangstemperatur der Lipidverbindungen sein. Vorzugsweise ist das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren dadurch gekennzeichnet, dass man die Emulsion oder die Suspension bei einer Temperatur zwischen 40 ° und 75 °C rührt.

Die durch die Verwendung des Mikrofluidisierers erhaltenen Liposomen besitzen Größen, die gleich oder kleiner wie diejenigen sind, die mit den Verfahren erhalten werden, die Ultraschall verwenden (siehe E. Mayhew et al., "A practical method for the large scale manufacture of liposomes", Pharmaceutical Manufacturing, 1985, 8, 18-22).

Die Emulsion oder die Suspension, die die Liposomen umfasst, kann den Mikrofluidisierer ein- oder mehrmals durchlaufen, normalerweise wendet man 1 bis 6, vorzugsweise 2 bis 5 Durchgänge im Mikrofluidisierer an, weil man dann keine wesentlichen Veränderungen der Liposomengröße mehr beobachtet.

Das erfindungsgemäße Herstellungsverfahren ist folglich dadurch gekennzeichnet, dass man als Verfahren zur Verminderung der Liposomengröße einen oder mehrere Durchgänge der Emulsion oder der Suspension durch einen Mikrofluidisierer verwendet.

Das Verfahren zur Herstellung der kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzung ist gut reproduzierbar und kann in industriellem Maßstab durchgeführt werden. Zudem kann man Zubereitungen mit hohen Gehalten an Phospholipiden und Wirkstoff erhalten.

**BEISPIEL 1:** Herstellung des Wirkstoffs: 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxy-butyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.

a) Kondensation.

Zu einer Suspension von 104 mg Natriumhydrid in 0,8 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid fügt man 600 mg 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril, das wie in Beispiel 8 der europäischen Patentanmeldung Nr. 0 494 819 erhalten wurde, in 5 cm<sup>3</sup> Dimethylformamid hinzu, indem man die Temperatur unter 20 °C hält. Nach 10 Minuten Rühren fügt man 445 mg 4-Chlor-tert.-butyl-dimethylsilylether und 300 mg Natriumiodid hinzu. Man erhitzt 16 Stunden auf 50 °C, kühlt auf Raumtemperatur ab, fügt 87 mg Natriumhydrid, dann nochmals 400 mg des chlorierten Ethers und 267 mg Natriumhydrid hinzu und erhitzt 1 zusätzliche Stunde. Man bringt auf Raumtemperatur zurück, gießt über 60 cm<sup>3</sup> Wasser, das 600 mg mono-Kaliumphosphat enthält. Man extrahiert mit Ether, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Man chromatographiert den Rückstand über Kieselgel (Eluierungsmittel Methylenchlorid - Aceton (99 - 1)), gewinnt 526 mg Produkt, das so, wie es ist, für die folgende Stufe verwendet wird;

b) Spaltung.

Man mischt das oben erhaltene Produkt in 5 cm<sup>3</sup> Methanol und 1,5 cm<sup>3</sup> 2N Salzsäure. Man rührt 40 Minuten bei Raumtemperatur, gießt über 30 cm<sup>3</sup> Wasser, extrahiert mit Methylenchlorid, wäscht die organische Phase mit Wasser, trocknet und verdampft das Lösungsmittel. Nach Chromatographie des Rückstands über Kieselgel (Eluierungsmittel Methylenchlorid - Aceton (9 - 1)) gewinnt man die Fraktionen R<sub>f</sub> = 0,15 und nach Umkristallisieren in Isopropylether erhält man 307 mg erwartetes Produkt. F = 102 - 103 °C.

Herstellung des am Anfang des Beispiels verwendeten 4-Chlor-tert.-butyl-dimethylsilylethers.

Man mischt unter Rühren 9,9 cm<sup>3</sup> 4-Chlor-1-butanol und 24,3 g Imidazol in 50 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran. Man fügt tropfenweise bei einer Temperatur unter 20 °C 2,82 g tert.-Butyldimethylsilylchlorid in 20 cm<sup>3</sup> Tetrahydrofuran hinzu, rührt 18

Stunden bei Raumtemperatur, nutsch ab, spült mit Tetrahydrofuran und entfernt das Lösungsmittel unter vermindertem Druck. Man reinigt den Rückstand durch Chromatographie über Kieselgel (Eluierungsmittel Cyclohexan - Ethylacetat (95 - 5)) und gewinnt 17,5 g erwartetes Produkt.

**BEISPIEL 2:** Die folgenden Wirkstoffe werden beschrieben und hergestellt wie in den europäischen Patentanmeldungen EP-A 494819 und EP-A 0580459 angegeben:

- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinessäure-(1,1-dimethyl)ethylester,
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinessäure-cyclopentylester,
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinbutanessäure-ethylester,
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinbutanessäure,
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinbutanessäure-(1,1-dimethyl)ethylester,
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinbutanessäure-cyclopentylester,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-((4-fluorphenyl)thio)ethyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluormethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-((4-fluorphenyl)sulfonyl)ethyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluormethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-((4-fluorphenyl)sulfinyl)ethyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluormethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-((3-methoxyphenyl)methyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluormethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-(4-morpholinyl)ethyl)-1-imidazolidinyl-2-(trifluormethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril,



- 4-(4,4-Dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)-5-<sup>3</sup>H-benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)-5-<sup>3</sup>H-benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(3-hydroxypropyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(3-hydroxypropyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(2-methoxyethyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(2-methoxyethyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(1-methylethyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(1-methylethyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 3-(3,4-Dichlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-(3-hydroxypropyl)-4-imino-2-imidazolidinethion,
- 3-(3,4-Dichlorophenyl)-5,5-dimethyl-1-(3-hydroxypropyl)-2-thioxo-4-imidazolidinon,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)-(5-<sup>3</sup>H)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)-(5-<sup>3</sup>H)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzo(<sup>14</sup>C)nitril,

- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzo(<sup>14</sup>C)nitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-imino-2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)-(5-<sup>3</sup>H)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)-(5-<sup>3</sup>H)benzonitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-3-(4-hydroxybutyl)-5-imino-2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzo(<sup>14</sup>C)nitril,
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzo(<sup>14</sup>C)nitril,
- 4-(2,5-Dioxo-4,4-dimethyl-3-(4-triphenylmethoxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(2,5-Dioxo-4,4-dimethyl-3-(4-phenylmethoxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-methoxybutyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-[3-(4-Chlorobutyl)-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-[3-[4-[(Methylsulfonyl)oxy]butyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(3-Acetyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-(3-Benzoyl-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 4-[3-[Dimethyl-(1,1-dimethylethyl)silyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluoromethyl)benzonitril,
- 1-(4-Nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-3,4,4-trimethyl-2,5-imidazolidindion.
- 5,5-Dimethyl-1-ethyl-3-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2,4-imidazolidindion.
- 5,5-Dimethyl-3-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-propyl-2,4-imidazolidindion.
- 5,5-Dimethyl-1-(1-methylethyl)-3-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-2,4-imidazolidindion.
- 5,5-Dimethyl-3-(4-nitro-3-(trifluoromethyl)phenyl)-1-(2-propenyl)-2,4-imidazolidindion.

- 5,5-Dimethyl-3-(4-nitro-3-(trifluormethyl)phenyl)-1-methylphenyl-2,4-imidazolidindion.
- 4-(4,4-Dimethyl-5-imino-2-oxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinessigsäure.
- 3-(4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl)-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-1-imidazolidinessigsäure-ethylester.
- 4-(5-Imino-2-thioxo-3,4,4-trimethyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(5-Oxo-2-thioxo-3,4,4-trimethyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(2,5-Dithioxo-3,4,4-trimethyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 5,5-Dimethyl-3-(4-nitro-3-(trifluormethyl)phenyl)-1-pentyl-2,4-imidazolidindion.
- 5,5-Dimethyl-3-(4-nitro-3-(trifluormethyl)phenyl)-1-nonyl-2,4-imidazolidindion.
- 4-(3,4,4-Trimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl)-2-trifluormethylbenzonitril.
- 4-(5-Thioxo-2-oxo-3,4,4-trimethyl-1-imidazolidinyl)-2-trifluormethylbenzonitril (Produkt A) 4-(5-Oxo-2-thioxo-3,4,4-trimethyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril (Produkt B) 4-(2,5-Dithioxo-3,4,4-trimethyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril (Produkt C).
- 4-(4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(methylthio)-5-oxo-1H-imidazol-1-yl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-5-oxo-2-[(phenylmethyl)thio]-1H-imidazol-1-yl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-3-(2-hydroxyethyl)-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril (Produkt A) und 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-mercaptoethyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril (Produkt B).
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-ethyl-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.

- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-propenyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(phenylmethyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-[(4-fluorophenyl)methyl]-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-[(4-methoxyphenyl)methyl]-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-[[4-(trifluormethyl)phenyl]methyl]-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-epoxymethyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-propyl-1H-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(1-methylethyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(nonylthio)-5-oxo-1H-imidazol-1-yl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-[(3-hydroxypropyl)thio]-5-oxo-1H-imidazol-1-yl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- [[1-[4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl]-4,5-dihydro-4,4-dimethyl-5-oxo-1H-imidazol-2-yl]thio]essigsäure-ethylester.
- 4-(4,4-Dimethyl-3-ethyl-5-imino-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-5-imino-3-pentyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-3-ethyl-5-oxo-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-(4,4-Dimethyl-5-oxo-3-pentyl-2-thioxo-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-(methylthio)-5-thioxo-1H-imidazol-1-yl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.

- 4-[4,5-Dihydro-4,4-dimethyl-2-[(phenylmethyl)thio]-5-thioxo-1H-imidazol-1-yl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 3-[4-Cyano-3-(trifluormethyl)phenyl]-5,5-dimethyl-2,4-dioxo-N-methyl-N-(1-methylethyl)-1-imidazolidinacetamid.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-hydroxyethyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(3-hydroxypropyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[3-[2-(Acetyloxy)ethyl]-4,4-dimethyl-2,5-dioxo-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(5-hydroxypentyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-methoxyethyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(cyanomethyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-[(1,3-dioxalan-2-yl)methyl]-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 4-[4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(2-chlorethyl)-1-imidazolidinyl]-2-(trifluormethyl)benzonitril.
- 1-(3,4-Dichlorphenyl)-5-imino-3,4,4-trimethyl-2-imidazolidinthion.
- 3-(3,4-Dichlorphenyl)-2-thioxo-1,5,5-trimethyl-4-imidazolidinon.
- 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3,5-dihydro-5,5-dimethyl-2-(methylthio)-4H-imidazol-4-on.
- 1-(3,4-Dichlorphenyl)-3,4,4-trimethyl-2,5-imidazolidindithion.
- 1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4,4-dimethyl-2-thioxo-5-imidazolidinon.
- 1-[4-Chlor-3-(trifluormethyl)phenyl]-4,4-dimethyl-5-imino-2-imidazolidinthion.
- 3-(3,4-Dichlorphenyl)-3,5-dihydro-5,5-dimethyl-2-[(phenylmethyl)thio]-4H-imidazol-4-on.

**BEISPIEL 3:** Verfahren zur Herstellung einer Zusammensetzung, die Liposomen umfasst.

Man fügt 0,13 g  $\alpha$ -Tocopherol zu einem Gemisch hinzu, das 0,5 g des Wirkstoffs 4-(4,4-Dimethyl-2,5-dioxo-3-(4-hydroxybutyl)-1-imidazolidinyl)-2-(trifluormethyl)benzonitril und 10,77 g Phospholipid (Lipoid E.100.35) umfasst.

Das Gemisch wird unter Rühren auf eine Temperatur höher als die Übergangstemperatur des Phospholipids, vorzugsweise auf 60 °C - 70 °C erhitzt. Die Übergangstemperatur des gewählten Phospholipids beträgt vorzugsweise etwa 60 °C.

Man stellt eine Lösung her, die enthält:

0,1 g para-Hydroxybenzoesäure-methylester und 0,05 g para-Hydroxybenzoesäure-propylester in 100 ml Pufferlösung pH 7, indem man auf eine hohe Temperatur erhitzt (d.h. 100 °C).

Diese Lösung wird zu dem Gemisch des Wirkstoffs und des Phospholipids hinzugefügt.

Man fügt  $\alpha$ -Tocopherolacetat oder  $\alpha$ -Tocopherol zu dieser Lösung hinzu. Man rührt bis das Gemisch homogen ist.

Diese Lösung wird in einen Mikrofluidisierer gegeben (1 bis 6 Durchgänge, Druck 15 bis 140 MPa). Die Zubereitung kann so, wie sie ist, verwendet werden, oder man kann ihr ein Geliermittel, wie Hydroxypropylcellulose (Blanose T6F) in einer Menge von 1%, oder jedes andere Geliermittel zusetzen.

Die fertige Zusammensetzung enthält Liposomen, deren Größe zwischen 40 und 120 nm liegt.

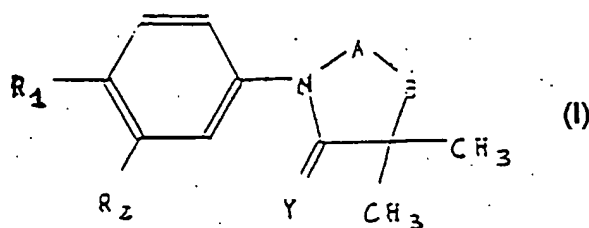
Die Zusammensetzung kann für die Behandlung der Krankheiten oder in der Kosmetologie oder Dermatologie verwendet werden.

**BEISPIEL 4:**

In Analogie mit der in Beispiel 3 beschriebenen Zubereitung stellt man Zusammensetzungen her, die Liposomen umfassen, die die Wirkstoffe des Beispiels 2 enthalten.

Patentansprüche

1 - Verfahren zur Herstellung von kosmetischen oder pharmazeutischen Zusammensetzungen, die Liposomen umfassen, die einen Wirkstoff enthalten, dadurch gekennzeichnet, dass die Liposomen als Wirkstoff wenigstens eine Verbindung der Formel (I):

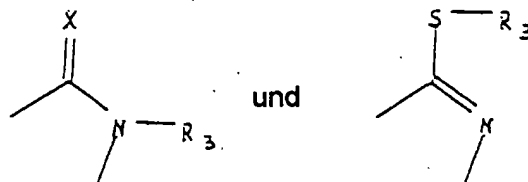


enthalten, in der:

R<sub>1</sub> einen Cyano- oder Nitrorest oder ein Halogenatom darstellt,

R<sub>2</sub> einen Trifluormethylrest oder ein Halogenatom darstellt,

die -A-B-Gruppe unter den Resten



ausgewählt ist, in denen X ein Sauerstoff- oder Schwefelatom darstellt und R<sub>3</sub> unter den folgenden Resten ausgewählt ist:

- einem Wasserstoffatom,
- den Resten Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl oder Arylalkyl mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen, wobei diese Reste gegebenenfalls mit einem oder mehreren Substituenten substituiert sind, die ausgewählt sind unter den Resten Hydroxy, Halogen, Mercapto, Cyano, Acyl oder Acyloxy mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen, Aryl, O-Aryl, O-Aralkyl, S-Aryl, in denen der Arylrest mit höchstens 12 Kohlenstoffatomen gegebenenfalls substituiert ist und das Schwefelatom gegebenenfalls in Form von Sulfoxid oder Sulfon oxidiert ist, Carboxy in freier, Ester-, Amid- oder Salzform, Amino, Mono- oder Dialkylamino oder einem heterocyclischen Rest mit 3 bis 6 Ringgliedern, der ein oder mehrere Heteroatome, die unter den Schwefel-, Sauerstoff oder Stickstoffatomen ausgewählt sind, umfasst;

den Resten Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, die außerdem gegebenenfalls durch ein oder mehrere Sauerstoff-, Stickstoff- oder Schwefelatome, gegebenenfalls in Form von Sulfoxid oder Sulfon oxidiert, unterbrochen sind,

den Resten Aryl und Aralkyl, die außerdem gegebenenfalls mit einem Halogenatom, mit einem Rest Alkyl, Alkenyl oder Alkynyl, Alkoxy, Alkenyloxy, Alkinyloxy oder Trifluormethyl substituiert sind,

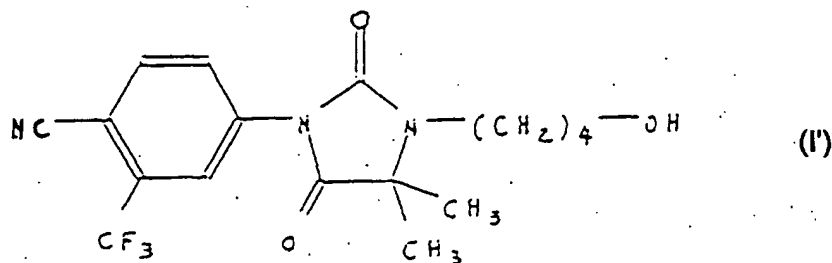
- den Trialkylsilylresten, in denen der lineare oder verzweigte Alkylrest höchstens 6 Kohlenstoffatome umfasst,

- den Acyl- oder Acyloxyresten mit höchstens 7 Kohlenstoffatomen,

Y ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder einen =NH-Rest darstellt, wobei dieses Verfahren dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine wässrige Emulsion oder Suspension herstellt, die einen Wirkstoff und eine oder mehrere Lipidverbindungen und gegebenenfalls Zusatzstoffe, wie einen pH-Puffer, ein Antioxidationsmittel oder ein Antiseptikum umfasst, und dass man die Emulsion oder die Suspension bei einer Temperatur zwischen 40 ° und 80 °C rührt und dass man dann ein Verfahren zur Verminderung der Größe der Liposomen anwendet.

2 - Verfahren zur Herstellung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I), wie in Anspruch 1 definiert, verwendet, in der X ein Sauerstoffatom darstellt, Y ein Sauerstoffatom darstellt, R<sub>2</sub> ein Halogenatom oder einen Trifluormethylrest darstellt, R<sub>1</sub> einen Nitrorest, ein Halogenatom oder einen Cyanorest darstellt und R<sub>3</sub> ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit höchstens 4 Kohlenstoffatomen, der gegebenenfalls mit einem Hydroxy- oder Methoxyrest substituiert ist, darstellt.

3 - Verfahren zur Herstellung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man als Wirkstoff eine Verbindung der Formel (I'):



verwendet.



4 - Verfahren zur Herstellung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lipidverbindung ein Phospholipid verwendet.

5 - Verfahren zur Herstellung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man als Lipidverbindung das Phospholipid E 100.35, EPC 3 oder SPC 3 verwendet.

6 - Verfahren zur Herstellung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass man die Emulsion oder die Suspension bei einer Temperatur zwischen 40 ° und 75 °C rührt und dass man dann als Verfahren zur Verminderung der Größe der Liposomen ein oder mehrere Durchgänge der Emulsion oder der Suspension durch einen Mikrofluidisierer anwendet.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**